



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2014

Hyperammonämie

Häberle, Johannes

Abstract: Eine Erhöhung des Ammoniakgehalts des Bluts über die Referenzgrenzen hinaus wird als Hyperammonämie bezeichnet. Ein solcher Zustand kann akut oder chronisch sein. Eine akute Hyperammonämie äußert sich aufgrund eines begleitenden Hirnödems mit Symptomen im Sinne eines veränderten Bewusstseins. Jede akute Hyperammonämie stellt für den Patienten eine Bedrohung seines Lebens oder zumindest der Integrität seiner Gehirnfunktion dar. Entsprechend sind stets sofortige diagnostische und therapeutische Maßnahmen einzuleiten. Vorrangig sind die möglichst rasche Entgiftung des Ammoniaks und das Erreichen einer anabolen Stoffwechsellage. Die Prognose von Patienten mit akuter Hyperammonämie hängt weniger von der zugrunde liegenden Krankheit als vielmehr von der Dauer und Intensität einer Hyperammonämie ab. Hyperammonemia is defined as the elevation of blood ammonia above the upper reference limit. This can occur as an acute event or chronically. In acute hyperammonemia, there is usually concomitant brain edema that is the cause of the clinical picture comprising mainly neurological symptoms including encephalopathy of any degree. All states of acute hyperammonemia are life-threatening or at least endangering normal brain function. Therefore, immediate diagnostic and therapeutic interventions must be initiated aiming for rapid ammonia detoxification and establishing anabolism. The prognosis depends not so much on the underlying disease but more on the duration and extent of hyperammonemia.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00112-014-3097-6>

Other titles: Hyperammonemia

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-106478>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Häberle, Johannes (2014). Hyperammonämie. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 162(4):341-353.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00112-014-3097-6>

Redaktion

R. Berner, Dresden
B. Koletzko, München
W. Sperl, Salzburg



Punkte sammeln auf...

springermedizin.de/ eAkademie

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildungseinheit steht Ihnen als e.CME und e.Tutorial in der Springer Medizin e.Akademie zur Verfügung.

- e.CME: kostenfreie Teilnahme im Rahmen des jeweiligen Zeitschriftenabonnements
- e.Tutorial: Teilnahme im Rahmen des e.Med-Abonnements

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist mit 3 CME-Punkten zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Hinweis für Leser aus Österreich

Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer werden die in der e.Akademie erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als fachspezifische Fortbildung anerkannt.

Kontakt und weitere Informationen

Springer-Verlag GmbH
Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de

CME Zertifizierte Fortbildung

J. Häberle

Abteilung Stoffwechselkrankheiten, Kinderspital Zürich

Hyperammonämie

Zusammenfassung

Eine Erhöhung des Ammoniakgehalts des Bluts über die Referenzgrenzen hinaus wird als Hyperammonämie bezeichnet. Ein solcher Zustand kann akut oder chronisch sein. Eine akute Hyperammonämie äußert sich aufgrund eines begleitenden Hirnödems mit Symptomen im Sinne eines veränderten Bewusstseins. Jede akute Hyperammonämie stellt für den Patienten eine Bedrohung seines Lebens oder zumindest der Integrität seiner Gehirnfunktion dar. Entsprechend sind stets sofortige diagnostische und therapeutische Maßnahmen einzuleiten. Vorrangig sind die möglichst rasche Entgiftung des Ammoniaks und das Erreichen einer anabolen Stoffwechsellage. Die Prognose von Patienten mit akuter Hyperammonämie hängt weniger von der zugrunde liegenden Krankheit als vielmehr von der Dauer und Intensität einer Hyperammonämie ab.

Schlüsselwörter

Metabolische Enzephalopathie · Hirnödem · Akute Bewusstseinsstörung · Harnstoffzyklusstörung · Notfälle

Eine Hyperammonämie erfordert ein sofortiges Handeln

Eine Hyperammonämie kann in jedem Lebensalter erstmals auftreten, bei ungefähr der Hälfte der Patienten handelt es sich um Neugeborene

Bei akuter Hyperammonämie steigt die Plasmaammoniakkonzentration über den Referenzbereich, gleichzeitig bestehen Zeichen einer Enzephalopathie

Ammoniak kann sowohl direkt als auch indirekt zu einer raschen irreversiblen Schädigung des Gehirns führen

Lernziele

Nach Lektüre dieses Beitrags

- verstehen Sie die biochemischen Hintergründe einer Hyperammonämie,
- kennen Sie die häufigsten Situationen, die mit einer Hyperammonämie einhergehen können,
- können Sie die ersten diagnostischen Schritte einleiten, um die Situation des Patienten näher zu charakterisieren,
- sind Ihnen die wichtigsten therapeutischen Maßnahmen für den (Not-)fall einer Hyperammonämie vertraut,
- stimmen Sie zu, dass die Prognose entscheidend von der Dauer und der Intensität der Hyperammonämie abhängt und daher eine rasche Verlegung des Patienten in ein Stoffwechselzentrum erwogen werden sollte.

Hintergrund

Eine Hyperammonämie stellt eine Notfallsituation, vergleichbar einer Hypoglykämie, Azidose oder Troponinerhöhung, dar. Wie diese Befunde erfordert auch eine Hyperammonämie ein sofortiges Handeln, weil jede Verzögerung zu einer Verschlechterung der neurologischen Prognose oder sogar zum Tod des Patienten führen kann.

Eine Hyperammonämie kann in **jedem Lebensalter** erstmals auftreten, in ungefähr der Hälfte der Patienten jedoch handelt es sich um Neugeborene. Die notwendigen Maßnahmen, neben der Verlegung des Patienten in ein spezialisiertes Zentrum, beinhalten hochdosierte Glukoseinfusionen, Medikamente zur Stickstoffentgiftung sowie die extrakorporale Entgiftung [1, 2].

Bedeutung der Hyperammonämie

Akute Hyperammonämie

Sie stellt eine **Notfallsituation** dar, die stets sofortiges Handeln erfordert. Sie ist definiert als ein Überschreiten der oberen Referenzbereiche der Plasmaammoniakkonzentration bei gleichzeitigen klinischen Zeichen einer (beginnenden) Enzephalopathie. Dabei ist die Symptomatik der akuten Hyperammonämie altersabhängig verschieden, in der Regel jedoch unspezifisch. Im Vordergrund für den Patienten stehen das frühzeitige Erkennen und der umgehende Beginn der spezifischen Therapie.

Eine akute Hyperammonämie ist v. a. für das Gehirn bedrohlich, weil Ammoniak direkt und indirekt zu dessen rasch irreversibler Schädigung führen kann. Die genauen Mechanismen der zerebralen

Hyperammonemia

Abstract

Hyperammonemia is defined as the elevation of blood ammonia above the upper reference limit. This can occur as an acute event or chronically. In acute hyperammonemia, there is usually concomitant brain edema that is the cause of the clinical picture comprising mainly neurological symptoms including encephalopathy of any degree. All states of acute hyperammonemia are life-threatening or at least endangering normal brain function. Therefore, immediate diagnostic and therapeutic interventions must be initiated aiming for rapid ammonia detoxification and establishing anabolism. The prognosis depends not so much on the underlying disease but more on the duration and extent of hyperammonemia.

Keywords

Encephalopathies, metabolic · Brain edema · Acute change in consciousness · Urea cycle disorders · Emergencies

Schädigung bei Hyperammonämie sind noch nicht vollständig aufgeklärt, im Vordergrund steht jedoch die Entwicklung eines **Hirnödems** durch **Anschwellen der Astrozyten** [3, 4, 5, 6]. Dieses kann in jedem Lebensalter innerhalb weniger Stunden rasch voranschreiten und zur Einklemmung des Hirnstamms und nachfolgendem Tod führen. Überlebende eines ausgeprägten Hirnödems leiden in der Regel an **bleibenden neurologischen Schäden** im Sinne einer relevanten globalen Beeinträchtigung und eines Anfallsleidens sowie, beim Auftreten von sekundären Zysten in Abhängigkeit von deren Lokalisation, weiteren spezifischen Defiziten [7, 8, 9, 10].

Chronische Hyperammonämie

Sie liegt vor, wenn die Plasmaammoniakkonzentration stets bis etwa 200 $\mu\text{mol/l}$ erhöht ist und keine Symptome einer akuten Hyperammonämie bestehen. Diese Definition ist bezüglich der genannten Ammoniakgrenze nicht durch Studien belegbar, soll jedoch eine Abgrenzung zu höheren, klinisch akut relevanten Konzentrationen darstellen.

Im Kindesalter spielt eine chronische Hyperammonämie für nicht optimal eingestellte Patienten mit z. B. Harnstoffzyklusstörungen eine Rolle, aber daneben nur für einzelne weitere Krankheitsbilder wie etwa das **Hyperinsulinismus-Hyperammonämie-Syndrom**. Dagegen sind im Erwachsenenalter bei Vorliegen einer erworbenen Lebererkrankung, etwa einer Leberzirrhose, viele Patienten von einer chronischen moderaten Ammoniakerrhöhung im Rahmen einer **hepatischen Enzephalopathie** betroffen [11, 12].

Biochemische Grundlagen

Ammoniak ist ein Abbauprodukt des **endogenen Eiweißstoffwechsels** (v. a. Abbau und Umbau von Aminosäuren) und entsteht zudem durch **bakterielle Proteolyse** im Dickdarm. Körpereigene Regelkreise und Prozesse dienen dazu, die Ammoniakkonzentration im Plasma möglichst immer im niedrigen mikromolaren Bereich zu halten. Als obere Referenzwerte (die Angabe eines unteren Referenzwerts für Ammoniak hat keine Bedeutung) gelten für:

- Neugeborene: 100 $\mu\text{mol/l}$,
- Säuglinge, Kinder und Erwachsene: 50 $\mu\text{mol/l}$.

Die Entgiftung von Ammoniak erfolgt nahezu ausschließlich im Harnstoffzyklus in der Leber. Andere Ausscheidungswege von Ammoniak, über die Nieren oder als Bestandteil des Schweißes, spielen quantitativ keine Rolle. Der vollständige Harnstoffzyklus ist nur in den Zellen der Leber exprimiert, welche die Pfortaderäste umgeben (**periportale Hepatozyten**; [13]) und dient neben der Entgiftung von Ammoniak auch der **Synthese von Arginin**. Diese lokalisierte Expression des Harnstoffzyklus ist sinnvoll, weil im Pfortaderblut eine vergleichsweise hohe Ammoniakkonzentration (200–300 $\mu\text{mol/l}$) vorliegt. Zunächst wird Ammoniak zusammen mit Bikarbonat in den Harnstoffzyklus eingeschleust und anschließend in mehreren Schritten im Mitochondrium und im Zytosol, wobei Aspartat als Quelle eines weiteren Stickstoffmoleküls hinzukommt, zu Harnstoff umgewandelt. Harnstoff schließlich ist, zumindest in physiologischer Konzentration, ungiftig und kann über die Nieren ausgeschieden werden.

Definition der Hyperammonämie einschließlich Differenzialdiagnosen

Primäre Hyperammonämie

Als primäre Hyperammonämie werden Situationen bezeichnet, bei denen die Ammoniakspiegelerhöhung durch einen angeborenen Defekt eines der 6 Enzyme oder eines der beiden Transporter des Harnstoffzyklus verursacht ist [14].

Die kumulative Inzidenz der **Enzymdefekte** des Harnstoffzyklus beträgt etwa 1:35.000 [15], wobei diese Zahl wahrscheinlich eine Unterschätzung bei versäumter Diagnosestellung darstellt. Die einzelnen Harnstoffzyklusdefekte weisen eine sehr unterschiedliche Häufigkeit auf: allein der OTC-Mangel (Ornithintranscarbamylasemangel) ist mindestens so häufig wie sämtliche andere Harnstoffzyklusdefekte zusammengekommen.

Im Kindesalter spielt eine chronische Hyperammonämie für nicht optimal eingestellte Patienten mit z. B. Harnstoffzyklusstörungen eine Rolle

Die Entgiftung von Ammoniak erfolgt nahezu ausschließlich im Harnstoffzyklus in der Leber

Harnstoff ist in physiologischer Konzentration ungiftig und kann über die Nieren ausgeschieden werden

Die einzelnen Harnstoffzyklusdefekte weisen sehr unterschiedliche Häufigkeiten auf

Tab. 1 Klinische Symptome bei akuter Hyperammonämie (Mod. nach [1])

Allgemein	Veränderungen des Bewusstseinszustands (von Lethargie und Somnolenz bis Koma) die, v. a. bei älteren Kindern, einer Enzephalitis oder Drogenintoxikation ähneln	
	Akute Enzephalopathie	
	Krampfanfälle (üblicherweise treten sie nicht isoliert, sondern im Zusammenhang mit einer Veränderung des Bewusstseinszustands auf)	
	Ataxie, üblicherweise in Zusammenhang mit einer Veränderung des Bewusstseinszustands	
	Stroke-like-Episoden	
	Vorübergehender, akuter Visusverlust	
	Erbrechen und zunehmende Inappetenz	
	Leberversagen	
	Multiorganversagen	
	Peripheres Kreislaufversagen	
	Sog. postpartale Psychose	
	Psychiatrische Symptome	Halluzinationen Paranoia Manie Emotionale Veränderungen Persönlichkeitsveränderungen
Bei Neugeborenen	Sepsisartiges Krankheitsbild	
	Temperaturinstabilität	
	Atemstörung	
	Hyperventilation	

Fett typische Symptome; *Normalschrift (nicht fett)* seltene Symptome

Im Vergleich zu den Enzymdefekten sind die beiden **Transporterdefekte** des Harnstoffzyklus deutlich seltener.

Sekundäre Hyperammonämie

Von einer sekundären Hyperammonämie wird gesprochen, wenn die Funktion des Harnstoffzyklus indirekt gestört ist [14]. Dies ist bei einer Hemmung der Enzymfunktion oder bei posttranslationaler Veränderung von Enzymen durch pathologische Metabolite sowie bei Mangel an Substraten der Harnstoffzyklusenzyme der Fall. Entsprechend ist verständlich, dass eine sekundär entstandene Hyperammonämie andere diagnostische und therapeutische Maßnahmen erfordert als die primäre Hyperammonämie.

Im Kindesalter sind angeborene Stoffwechselkrankheiten, welche den Abbau verzweigtkettiger Aminosäuren (Organoazidopathien) oder langkettiger Fettsäuren (Fettsäureoxidationsdefekte) betreffen, die häufigsten Ursachen einer sekundären Hyperammonämie. Daneben existieren jedoch zahlreiche weitere angeborene Stoffwechselstörungen, die eine Hyperammonämie auslösen können.

In Deutschland werden nur wenige der in Frage kommenden Krankheiten im Neugeborenen-screening erfasst, im Wesentlichen sind dies einige der Fettsäureoxidationsdefekte und einzelne Organoazidopathien. Die Mehrzahl bleibt jedoch unerkannt, sodass ein unauffälliges Neugeborenen-screening bei akuter Hyperammonämie nur wenige Differenzialdiagnosen ausschließt.

Klinisches Bild

Akute Hyperammonämie

Ihre Symptome sind nahezu immer neurologischer Art und bestehen überwiegend in **Bewusstseinsstörung** bis hin zum **Bewusstseinsverlust** [16]. Selten stehen andere Symptome, etwa ein akutes Leberversagen, im Vordergrund. Bei Neugeborenen entspricht das klinische Bild anfangs dem einer bakteriellen Sepsis. Oft wird erst nach fehlendem Ansprechen der begonnenen antibiotischen Behandlung, also frühestens nach 24 h, an mögliche nichtinfektiöse Ursachen, z. B. Stoffwechselentgleisungen, gedacht. Diese Verzögerung ist bedauerlich, weil damit in der Regel die Prognose des Kindes relevant schlechter ist als sie bei frühzeitiger Diagnosestellung gewesen wäre.

Im Kindesalter sind angeborene Organoazidopathien und Fettsäureoxidationsdefekte die häufigsten Ursachen einer sekundären Hyperammonämie

Ein unauffälliges Neugeborenen-screening schließt nur wenige Differenzialdiagnosen einer Hyperammonämie aus

Bei Neugeborenen entspricht das klinische Bild einer akuten Hyperammonämie anfangs dem einer bakteriellen Sepsis

Tab. 2 Klinische Symptome bei chronischer Hyperammonämie (Mod. nach [1])

Verwirrtheit
Lethargie
Benommenheit
Migräneartige Kopfschmerzen
Tremor
Ataxie
Dysarthrie
Asterix (bei Erwachsenen)
Lernbehinderung
Entwicklungsverzögerung
Geistige Behinderung
Chorea
Zerebralparese
Protrahierter oder akuter kortikaler Visusverlust
Proteinaversion
Selbstgewählte proteinarme Ernährung
Bauchschmerzen
Erbrechen
Gedeihstörung
Hepatomegalie
Transaminasenerhöhung
Psychiatrische Symptome
Hyperaktivität
Stimmungsänderung
Verhaltensauffälligkeiten
Aggressivität
Selbstverletzendes Verhalten
Autismusähnliche Symptome
Episodisches Auftreten von Symptomen
<i>Fett</i> typische Symptome; <i>Normalschrift</i> (nicht <i>fett</i>) seltene Symptome, <i>kursiv</i> in Einzelfällen beschrieben

Die Auflistung in **Tab. 1** wurde nach der Leitlinie „Diagnostik und Therapie von Harnstoffzyklusstörungen“ [1] modifiziert.

Fallbeispiel 1. Ein 4 Tage altes männliches, zuvor gesundes Neugeborenes fiel nach unauffälliger Geburt und postpartaler Anpassung im Neugeborenenzimmer mit rezidivierendem sog. Spuckeln, im Verlauf auch Erbrechen und Trinkschwäche auf. Eine Hypoglykämie lag nicht vor, und die Blutgasanalyse zeigte eine milde respiratorische Alkalose [$\text{pH}=7,48$, pCO_2 (Kohlensäurepartialdruck)= $2,8 \text{ kPa}$]. Das Kind wurde mit Verdacht auf eine beginnende bakterielle Infektion für eine antibiotische Behandlung in die Kinderklinik verlegt.

Innerhalb weniger Stunden verschlechterte sich seine Vigilanz bis hin zu einer tiefen Somnolenz. In dieser Phase bestand der Eindruck von zerebralen Krampfanfällen, sodass zusätzlich Phenobarbital verabreicht wurde. Die Kombination aus Sepsisverdacht bei fehlender metabolischer Azidose sowie die rasche Progredienz der Somnolenz mit fraglichen Krampfanfällen führten zu ergänzenden sog. metabolischen Untersuchungen einschließlich der Ammoniakkonzentration. Nachdem eine Hyperammonämie festgestellt worden war (Ammoniakkonzentration $760 \mu\text{mol/l}$, Referenz $<100 \mu\text{mol/l}$) wurde das Kind mit laufender hochdosierter Glukoseinfusion zur Fortführung der Behandlung in ein Stoffwechselzentrum verlegt. Dort wurde noch während der Verlegung mit den Vorbereitungen für eine Hämodialyse begonnen. Beim Eintreffen des Kindes bestätigte sich die massive Ammoniakserhöhung ($820 \mu\text{mol/l}$), es wurden Bolusinfusionen von L-Arginin und Natriumbenzoat über jeweils 1 h verabreicht, gefolgt von Dauerinfusionen der gleichen Substanzen. Die Somnolenz bestand auch 2 h nach Eintreffen des Kindes unverändert fort. Eine Wiederholung der Am-

moniakkonzentrationsbestimmung ergab einen Rückgang auf $520 \mu\text{mol/l}$. Daher wurde auf die Anlage eines weiteren großlumigen Katheters verzichtet, in der Hoffnung, eine Stabilisierung der Stoffwechselsituation auch ohne Hämodiafiltration zu erreichen. Im weiteren Verlauf konnte beim Nachweis von Argininosukzinat im Blut und Urin die Diagnose einer Argininbernsteinsäurekrankheit gestellt werden. Tatsächlich gelang es, die Hyperammonämie mit der begonnenen Therapie zu korrigieren. Innerhalb von 2 Tagen normalisierte sich die neurologische Situation, Krampfanfälle wurden nicht mehr beobachtet.

Chronische Hyperammonämie

Ihre klinischen Auswirkungen können vielfältig sein. Erneut stehen neurologische, aber auch vermeintlich gastroenterologische oder psychiatrische Symptome im Vordergrund. Diese können sehr mild ausgeprägt sein (z. B. episodische Kopfschmerzen) und bestehen im Einzelfall bereits über Jahre. Die diesbezügliche Auflistung in **Tab. 2** wurde nach der Leitlinie „Diagnostik und Therapie von Harnstoffzyklusstörungen“ [1] modifiziert.

Fallbeispiel 2. Ein 2 3/12-jähriges Mädchen wurde vom Kinderarzt zur weiteren Abklärung bei anhaltend erhöhten Konzentrationen der Transaminasen in die Notfallaufnahme eines Kinderkrankenhauses zugewiesen. Anamnestisch bestanden zudem eine Gedeihstörung sowie gelegentliches Erbrechen.

Bei chronischer Hyperammonämie stehen neben neurologischen auch vermeintlich gastroenterologische oder psychiatrische Symptome im Vordergrund

Bei der Ankunft im Krankenhaus präsentierte sich ein klinisch weitgehend unauffälliges Mädchen; allerdings waren die Transaminasen erhöht [AST (Aspartataminotransferase) 300 U/l und ALT (Alaninaminotransferase) 350 U/l, Referenz <48 U/l], die INR („international normalized ratio“) war auf 2,09 erhöht (Referenz <1,20). Wegen der Zeichen des Leberversagens wurde die Ammoniakkonzentration bestimmt, diese war mit 276 $\mu\text{mol/l}$ (Referenz <50 $\mu\text{mol/l}$) deutlich erhöht. Das Kind wurde stationär aufgenommen und eine hoch dosierte Glukoseinfusion begonnen. Im Verlauf zeigten sich schwankende Werte der Ammoniakkonzentration zwischen 76 und 489 $\mu\text{mol/l}$, diese korrelierten nicht mit dem weitgehend unauffälligen neurologischen Zustand des Kindes. Zur Abklärung wurde das Neugeborenencreening entblindet, um die Konzentration der Aminosäuren am 4. Lebenstag zu kennen. Dabei zeigte sich das Zitrullin mit 0,6 $\mu\text{mol/l}$ deutlich erniedrigt. Außerdem wurde die Orotsäure im Urin gemessen, welche mit 4,7 mmol/mol Kreatinin leicht erhöht war (Referenz <1,9 mmol/mol). Die aktuellen Werte für Zitrullin und Arginin im Plasma waren leicht erniedrigt, sodass die biochemische Konstellation am ehesten für einen OTC-Mangel sprach. Eine molekulargenetische Untersuchung des OTC-Gens bestätigte beim Nachweis einer bekannten Stoppmutation in heterozygoter Ausprägung die Diagnose OTC-Mangel. Die Erweiterung der Anamnese erbrachte eine Reihe typischer Symptome: vollständige Verweigerung, Fleisch oder Ei zu essen, rezidivierendes Erbrechen oft auch ohne begleitende Infekte, phasenweise torkelnder Gang, Stillstand von Gewichts- und Längenentwicklung, aber auch der neurologischen Entwicklung seit 6 Monaten vor Diagnosestellung. Die zuletzt aufgeführten Symptome entsprechen dem klinischen Bild einer chronischen Hyperammonämie. Es muss davon ausgegangen werden, dass das Kind während mehrerer Monate einer erhöhten Ammoniakkonzentration ausgesetzt war und diese für die geschilderten Beschwerden ursächlich war. Dafür spricht auch die Beobachtung der Eltern, dass nach Beginn der spezifischen Behandlung derartige Zustände nicht erneut auftraten.

Das geschilderte Fallbeispiel 2 illustriert die Symptomatik einer akuten Stoffwechselentgleisung mit Leberversagen auf dem Boden einer chronischen Hyperammonämie. In deren Vordergrund stehen neurologische Krankheitszeichen, welche phasenweise auftreten und nicht eindeutig einem bekannten Krankheitsbild zuzuordnen sind. Weil ein frühes Erkennen entscheidend für die Prognose des Patienten ist, resultiert die Empfehlung (in der AWMF-Leitlinie „Diagnostik und Therapie von Harnstoffzyklusstörungen“ [1] auf S3-Niveau formuliert), bei jeder unklaren Bewusstseinsstörung oder Enzephalopathie eine Ammoniakbestimmung zu erwägen. Nur bei großzügiger Indikationsstellung für eine Ammoniakmessung gelingt eine frühe Entdeckung von Patienten mit chronischer Hyperammonämie.

Diagnostik

Präanalytik

Für die Bestimmung der Ammoniakkonzentration sind venöses oder arterielles Blut sowie eine **Antikoagulation** erforderlich [17]. Kapillarplasma ist nicht geeignet, weil darin die Ammoniakkonzentration höher liegt und durch Schweißbeimengung zusätzlich falsch erhöhte Werte resultieren. Die Probe sollte möglichst rasch verarbeitet werden, um eine Hämolyse zu vermeiden (die intrazelluläre Ammoniakkonzentration von Blutzellen liegt etwa 3-fach höher als im Plasma). Im Einzelnen sind folgende Punkte zu beachten [2]:

- Abnahme von möglichst ungestautem venösem oder arteriellem Blut
- Vermeiden von körperlicher Aktivität (des Patienten) unmittelbar vor der Blutentnahme
- Blutentnahme möglichst nicht postprandial entnehmen
- Verwendung von vorgekühlten, mit Antikoagulanzen versetzten Röhrchen

Tab. 3 Basisstoffwechseluntersuchungen

Untersuchung	Krankheit/Krankheitsgruppe
Aminosäuren im Plasma	Harnstoffzyklusstörungen
Acylkarnitine im Trockenblut	Fettsäureoxidationsdefekte
Organische Säuren im Urin	Organoazidopathien
Orotsäure im Urin	Ornithintranscarbamylasemangel (neben anderen Harnstoffzyklusstörungen)
Aminosäuren im Urin	Lysinurische Proteinintoleranz

Bei jeder unklaren Bewusstseinsstörung oder Enzephalopathie ist eine Ammoniakbestimmung zu erwägen

Die venös oder arteriell gewonnene Blutprobe sollte möglichst rasch verarbeitet werden, um eine Hämolyse zu vermeiden

Tab. 4 Zustände mit erhöhter Ammoniakproduktion/verminderter Ammoniakentgiftung

Zustände mit erhöhter Ammoniakproduktion	Gesteigerter Katabolismus
	Intestinale Überwucherung
	Infektionen des Urogenitaltrakts mit Urease bildenden Bakterien (z. B. <i>Proteus mirabilis</i>)
	Ureterosigmoidostomie
	Chemotherapie (insbesondere mit Asparaginase)
	Myelom
	Steroidtherapie
	Totale parenterale Ernährung
	Krampfanfälle
	Trauma
Zustände mit beeinträchtigter Ammoniakentgiftung	Blutungen
	HIHA-Syndrom
	Transurethrales Prostataresektionssyndrom (verursacht durch die für den Eingriff verwendete Glyzinlösung)
	Akutes Leberversagen (z. B. durch Infektionen oder Ethanol in Kombination mit Paracetamol)
	Exogene Intoxikationen (z. B. Knollenblätterpilz, Medikamente, Drogen)
	Chronisches Leberversagen jeder Ursache
	Portokavaler Shunt (operativ oder durch Gefäßmalformation, offener Ductus venosus Arantii bei Neugeborenen)
	Medikamente (die den Harnstoffzyklus durch Hemmung der mitochondrialen Funktion beeinträchtigen)
	Sog. Reye-Syndrom

HIHA-Syndrom Hyperinsulinismus-Hyperammonämie-Syndrom

- Sofortiger Transport in Eiswasser
- Rasche Weiterverarbeitung im Labor: Abzentrifugieren und Analyse

Im klinischen Alltag, v. a. in Notfallsituationen, muss oft von dieser Idealsituation abgewichen werden. Bei schwierigen Blutentnahmen (etwa mit Quetschen) oder schreiendem Kind kann es zu einer Erhöhung der Ammoniakkonzentration im Blut kommen. Dies ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen. Neben den hier genannten Maßnahmen ist sicherzustellen, dass das Ergebnis der Analyse rasch den behandelnden Arzt erreicht.

Die Ammoniakkonzentration wird in den meisten Laboren photometrisch bestimmt. Dabei wird bei 340 nm die durch die Oxidation von NADPH (Nikotinamidadenindinukleotidphosphat) in der Reaktion der Glutamatdehydrogenase verursachte Abnahme der Absorption gemessen und daraus die Konzentration von Ammoniak abgeleitet. Die erforderliche Reaktion läuft sehr schnell ab und ermöglicht das Vorliegen des Ergebnisses innerhalb von 30 min.

Daneben gibt es die Möglichkeit, Ammoniak in einem Schnelltest mit einer reflektometrischen Methode zu bestimmen. Dem Vorteil eines sehr schnellen Ergebnisses stehen mehrere Probleme gegenüber. Zum einen ist Kapillarblut (s. oben) nicht geeignet, des Weiteren ist diese Methode noch stärker von präanalytischen Faktoren (v. a. Quetschen) abhängig. Zudem können Konzentrationen >300 µmol/l nicht bestimmt werden. Daher ist die Bed-Side-Messung der Ammoniakkonzentration lediglich zum Ausschluss einer Hyperammonämie geeignet. Ihr Einsatz ist somit am ehesten in z. B. einer Notfallaufnahme sinnvoll.

Weiterführende Diagnostik

Nach Diagnose einer Hyperammonämie muss deren Ursache rasch geklärt werden. Dazu dienen in erster Linie – im Sinne eines **Basisstoffwechselscreenings** – die in **Tab. 3** gemeinsam mit der häufigsten charakteristischen Krankheit bzw. Krankheitsgruppe aufgelisteten Untersuchungen [2].

Darüber hinaus sind weitere **Spezialuntersuchungen** notwendig, welche hier nicht dargestellt werden können. Grundsätzlich sind bei der Abklärung die in **Tab. 4** genannten Situationen zu

Bei schwierigen Blutentnahmen oder schreiendem Kind sind falsch erhöhte Ammoniakkonzentrationen möglich

Die Ammoniakkonzentration wird meist photometrisch bestimmt

Die Bed-Side-Messung der Ammoniakkonzentration ist lediglich zum Ausschluss einer Hyperammonämie geeignet

Tab. 5 Allgemeine Maßnahmen bei akuter Hyperammonämie und nicht bekannter Grundkrankheit

Ammoniakkonzentration	Allgemeine Maßnahmen	Bemerkung
Erhöhung über den oberen Normwert	<ul style="list-style-type: none"> – Stopp der Proteinzufuhr – Gabe von Glukose i.v. in ausreichender Dosierung, um Katabolismus zu vermeiden (10–12 mg/kgKG/min bei Neugeborenen)±Insulin^a – Kontrolle des Ammoniakspiegels im Blut alle 3 h 	<ul style="list-style-type: none"> – Stopp der Proteinzufuhr für maximal 24–48 h – Austauschtransfusionen als Ursache für Katabolismus vermeiden – Hyperglykämie kann sehr gefährlich sein (Hyperosmolarität) – Bei ausgeprägter Hyperglykämie mit Laktaterhöhung (>3 mmol/l) eher Glukoseinfusion reduzieren als Insulin erhöhen – Hypotone Lösungen vermeiden – Natrium und Kalium entsprechend Elektrolytbefunden ergänzen
Zusätzlich, falls Erhöhung >100 µmol/l und <250 µmol/l ^b	<ul style="list-style-type: none"> – Beginn der medikamentösen Therapie mit L-Arginin und Natriumbenzoat i.v. (s. Tab. 6) – Beginn der Gabe von Carbamylglutamat (s. Tab. 6), sowie evtl. Karnitin, Vitamin B₁₂, Biotin [2] 	<ul style="list-style-type: none"> – Bei Anwendung von Natriumbenzoat oder Natrium-PBA Natriumzufuhr berücksichtigen^c – Keine Gabe von L-Arginin bei ARG1D – Teilweise Bedenken beim Einsatz von Natriumbenzoat bei Organoazidopathien – Wiederholte Bolusgaben von Medikamenten vermeiden
Zusätzlich, falls Erhöhung auf 250–500 µmol/l	<ul style="list-style-type: none"> – Wie oben – Vorbereitung zur Hämo(dia)filtration bei signifikanter Enzephalopathie und/oder frühzeitig hohen Ammoniakspiegeln im Blut oder sehr früher Krankheitsmanifestation (Tag 1 oder 2) – Beginn der Hämo(dia)filtration, falls kein rasches Absinken des Ammoniakwerts innerhalb von 3–6 h 	<ul style="list-style-type: none"> – Monitoring der Phosphatspiegel und frühzeitige Supplementierung, insbesondere während der Hämodialyse
Zusätzlich, falls Erhöhung auf 500–1000 µmol/l	<ul style="list-style-type: none"> – Wie oben – Sofortiger Beginn der Hämo(dia)filtration 	
Zusätzlich, falls Erhöhung >1000 µmol/l	<ul style="list-style-type: none"> – Evaluierung, ob spezifische Therapie fortgesetzt oder Palliativbehandlung begonnen wird 	

ARG1D Arginase-1-Mangel, **KG** Körpergewicht, **PBA** Phenylbutyrat^aBlutzucker nach 30 min und in der Folge stündlich kontrollieren, da manche Neugeborene sehr empfindlich auf Insulin reagieren^bGrenzen für Patienten nach der Neugeborenenperiode; für Neugeborene >150 und <250 verwenden^c1 g Natriumbenzoat und Natrium-PBA enthalten 7 mmol bzw. 5,4 mmol Natrium

bedenken, welche entweder eine erhöhte Ammoniakproduktion oder eine verminderte Ammoniakentgiftung bedingen.

Praktisches Vorgehen

Akute Hyperammonämie

Bei bestätigter akuter Hyperammonämie sind die vordringlichen Ziele der Behandlung zum einen die möglichst rasche Entgiftung des Ammoniaks sowie die (Wieder-)herstellung einer anabolen Stoffwechsellaage, d. h. die Vermeidung von endogenem Eiweißabbau (wodurch die Hyperammonämie unterhalten werden würde).

Rasche Entgiftung von Ammoniak

Hierfür ist ab einer Grenze von 500 µmol/l (für Neugeborene und Kinder empfohlen, für Erwachsene gelten bereits 200 µmol/l als Grenze) ein extrakorporales Verfahren notwendig, um das Gehirn vor irreversiblen Schäden zu bewahren [1]. Für Neugeborene und Kinder gilt die Hämodiafiltration als effektivstes Verfahren, wobei die Entscheidung über die Art der Dialyse abhängig von den Gegebenheiten in der jeweiligen Klinik gefällt werden sollte. Für Erwachsene gilt die Hämodialyse als Verfahren der Wahl zur raschen Entgiftung von Ammoniak (■ Tab. 5).

Sofort nach Feststellung jeder akuten Hyperammonämie, bei Werten des Ammoniaks noch unterhalb der Indikation zur Dialyse, sowie ggf. parallel zu einer extrakorporalen Entgiftung sollten die verfügbaren Medikamente als Bolus, gefolgt von einer Dauerinfusion, gegeben werden. ■ Tab. 6 gibt Orientierung für empfohlene Dosierungen (abgeleitet aus [1, 2, 18]).

Für Neugeborene und Kinder gilt die Hämodiafiltration als effektivstes Verfahren

Sofort nach Feststellung jeder akuten Hyperammonämie sollten die verfügbaren Medikamente als Bolus, gefolgt von einer Dauerinfusion, gegeben werden

Tab. 6 Dosierungen von Medikamenten und Infusionen bei akuter Hyperammonämie und nicht bekannter Grundkrankheit sowie deren Wirkungsweise

Wirkstoff	Dosierung	Wirkungsweise
Natriumbenzoat^a (Als Infusion in 10% Glukose)	250 mg/kgKG als Bolus in 90–120 min, daran anschließend Dauerinfusion mit 250–500 mg/kgKG/Tag ^b	Konjugation mit Glyzin und Ausscheidung als nichttoxische Hippursäure im Urin
Natriumphenylbutyrat/ Natriumphenylazetat^a (Als Infusion in 10% Glukose)	250 mg/kgKG als Bolus in 90–120 min, daran anschließend Dauerinfusion mit 250–500 mg/kgKG/Tag ^b	Konjugation mit Glutamin und Ausscheidung als nichttoxisches Phenylazetylglutamin im Urin
L-Arginin-Hydrochlorid (Als Infusion in 10% Glukose)	250 mg/kgKG (etwa 1,2 mmol/kgKG) als Bolus in 90–120 min, daran anschließend Dauerinfusion mit 250 mg/kgKG/Tag	Verbesserung der Restfunktion des Harnstoffzyklus und Vermeidung eines Argininmangels
N-Carbamylglutamat (Nur als Tablette zur oralen/enteralen Einnahme erhältlich)	100 mg/kgKG als Bolus per os oder per nasogastraler Sonde, daran anschließend 25–62,5 mg/kgKG alle 6 h	Aktivierung der Carbamylphosphatsynthetase 1 und damit des Harnstoffzyklus

KG Körpergewicht, PBA Phenylbutyrat^aFalls verfügbar, kann eine äquimolare Lösung von Natriumbenzoat und Natriumphenylazetat verwendet werden: 250 mg/kgKG als Bolus i.v./90–120 min, danach 250 mg/kgKG als kontinuierliche Infusion über 24 h. Die Kombination aus Natriumbenzoat und Natriumphenylazetat ist als Medikament verfügbar, das durch die FDA („Food and Drug Administration“) zugelassen ist [in der EU (Europäische Union) verfügbar für namentlich genannte Patienten/auf Named-Patient-Basis] und als zusätzliche Therapie in der Behandlung der akuten Hyperammonämie und der assoziierten Enzephalopathie bei Patienten mit Defekten des Harnstoffzyklus indiziert ist. Natriumphenylbutyrat ist durch die FDA und die EMA („European Medicines Agency“) für Kinder <20 kg in einer Dosierung von 450–600 mg/kgKG/Tag bzw. >20 kg von 9,9–13 g/m²/Tag) zugelassen

^b1 g Natriumbenzoat und Natrium-PBA enthalten 7 mmol bzw. 5,4 mmol Natrium

Etablierung einer anabolen Stoffwechsellage

Neben dem Stopp der exogenen Proteinzufuhr sollte eine **hochdosierte Glukoseinfusion** begonnen werden. Deren Konzentration ist altersabhängig, für Neugeborene sind 10–12 mg/kgKG/min (KG: Körpergewicht) empfohlen. Eventuell ist die Anlage eines zentralen Venenkatheters notwendig, oder, bei Hyperglykämie, die Verwendung von Insulin.

In jedem Fall wird eine Kontaktaufnahme mit einem Stoffwechselzentrum empfohlen, um eine Verlegung des Patienten in die Wege zu leiten, sofern nicht vor Ort alle Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen (s. unten).

Chronische Hyperammonämie

Es existiert keine sichere Grenze der Ammoniakkonzentration, ab welcher eine Behandlung von asymptomatischen Patienten in jedem Fall erfolgen sollte. Naturgemäß sind die Ammoniakkonzentrationen vor Diagnosestellung von Patienten mit „late onset“ von z. B. Harnstoffzyklusstörungen unklar; es muss jedoch angenommen werden, dass diese in etwa denen nach Diagnosestellung entsprechen. Davon abgeleitet erscheint eine dauerhafte Tolerierung von Ammoniakwerten >100–150 µmol/l nicht ratsam. Auch bei asymptomatischen Patienten sollte eine Therapie begonnen werden, zunächst in Form einer **eiweißreduzierten Diät**, sowie, falls zum Erreichen einer normalen Ammoniakkonzentration erforderlich, durch Verwendung von Medikamenten. Eingesetzt werden dieselben Substanzen zur alternativen Stickstoffentgiftung wie bei akuter Hyperammonämie.

Kontaktaufnahme mit einem Stoffwechselzentrum

Bei jeder akuten Hyperammonämie sollte Kontakt mit einem Stoffwechselzentrum aufgenommen werden. In der Regel sollte der Patient so rasch wie möglich in ein Zentrum verlegt werden, welches in der Durchführung einer extrakorporalen Entgiftung erfahren ist. Zeitliche Verzögerungen, etwa durch Abwarten auf den Erfolg eingeleiteter konservativer Maßnahmen, sind oft zum Nachteil des Patienten, dessen Prognose von einer möglichst raschen Senkung des Ammoniakspiegels abhängt. Als ungefähre Regel kann dienen, dass nur 1/3 der Patienten mit akuter Hyperammonämie (Ammoniakkonzentration >500 µmol/l) mit medikamentöser und diätetische Behandlung allein versorgt

Bei Late-onset-Stoffwechselkrankheiten wird angenommen, dass die Ammoniakkonzentrationen vor denen nach Diagnosestellung entsprechen

Auch bei asymptomatischen Patienten sollte bei Ammoniakwerten >100–150 µmol/l eine Therapie begonnen werden

Patienten mit akuter Hyperammonämie sollten so rasch wie möglich in ein mit der Durchführung einer extrakorporalen Entgiftung erfahrenes Zentrum verlegt werden

Die Entscheidung für oder gegen eine weitere Behandlung ist stets unter Berücksichtigung der Gesamtsituation zu treffen

Eine Automatisierung könnte im Einzelfall zu einem früheren Erkennen einer Hyperammonämie führen und damit die Prognose entscheidend verbessern

werden können, d. h. 2/3 der Patienten mit akuter Hyperammonämie benötigen eine extrakorporale Entgiftung. Demnach ist die Empfehlung einer möglichst raschen Verlegung von Patienten mit akuter Hyperammonämie unumgänglich.

Prognose

Sie hängt v. a. von der **Dauer der akuten Hyperammonämie** und dem **Ausmaß der Ammoniak-erhöhung** ab. Die früher beschriebene und noch oft zitierte absolute Abhängigkeit von Überleben und neurologischer Situation von der Höhe des maximalen initialen Ammoniakspiegels [19] muss gemäß aktueller Studien differenzierter gesehen werden [8]. Entsprechend ist im Fall einer akuten Hyperammonämie therapeutischer Nihilismus ebenso wenig gerechtfertigt wie das sog. blinde Weiterbehandeln ohne Abwägung der Konsequenzen (s. Maßnahmen bei Ammoniak >1000 µmol/l in **Tab. 5**). Die Entscheidung für oder gegen eine weitere Behandlung ist stets unter Berücksichtigung der Gesamtsituation und nicht nur auf der Grundlage einzelner Ammoniakwerte zu treffen.

Ausblick

Das Erkennen einer akuten Hyperammonämie verlangt v. a. deren rechtzeitigen Miteinbezug in die diagnostischen Überlegungen. Weiterhin ist es erforderlich, niederschwellig, also bereits bei geringem Verdacht oder, beispielsweise bei Neugeborenen, beim Verdacht auf eine bakterielle Sepsis, eine Ammoniakmessung zu erwägen. Naturgemäß wird die Bereitschaft zu einer niederschweligen Ammoniakbestimmung interindividuell variieren sowie, neben Anderem, von wirtschaftlichen Überlegungen abhängen. Wünschenswert wäre daher eine Standardisierung, z. B. in Form einer automatischen Aufforderung des Laborinformationssystems eines Krankenhauses bei Vorliegen bestimmter Situationen [20]. Diese Automatisierung könnte im Einzelfall zu einem früheren Erkennen einer Hyperammonämie beitragen und damit die Prognose entscheidend verbessern.

Neben dem Erkennen einer Hyperammonämie ist die Verfügbarkeit von wirksamen Methoden der Entgiftung zu verbessern. Hier wären Alternativen der extrakorporalen Detoxifikation wünschenswert, welche auch außerhalb von hochspezialisierten Krankenhäusern einsetzbar sind.

Hinweis. Als weiterführende Literatur wird insbesondere die Arbeit von Braissant et al. [21] empfohlen

Fazit für die Praxis

- Eine Hyperammonämie stellt für Patienten aller Altersgruppen eine Notfallsituation dar.
- Entscheidend ist, die Hyperammonämie rechtzeitig vor Eintreten irreversibler Gehirnschädigungen zu erkennen und zu behandeln.
- In der Regel müssen Patienten in spezialisierte Kliniken verlegt werden, in denen eine Hämo(dia)filtration möglich ist und Erfahrung mit dieser Behandlung vorliegt.
- Bei der Diagnostik der zugrunde liegenden Ursache stehen die Methoden des selektiven Stoffwechselscreenings zur Erkennung typischer Metaboliten im Vordergrund; Enzymatik oder Genetik dienen meist der Bestätigung einer biochemischen Verdachtsdiagnose.
- Die Therapie muss bei symptomatischer Hyperammonämie sofort begonnen werden. Spätestens bei Ammoniakwerten >500 µmol/l muss eine extrakorporale Entgiftung durchgeführt werden.
- Die Prognose hängt im Wesentlichen von der Dauer und der Intensität einer Hyperammonämie ab.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. J. Häberle
Abteilung Stoffwechselkrankheiten, Kinderspital Zürich
8032 Zürich
Johannes.Haeberle@kispi.uzh.ch

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J. Häberle gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Danksagung

Die Arbeiten des Autors zu Harnstoffzyklusdefekten und Hyperammonämie werden vom Schweizerischen Nationalfonds unterstützt (Projekt-Nr. 310030_127184).

Literatur

1. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (2012) Diagnostik und Therapie von Harnstoffzyklusstörungen. AWMF-Leitlinien-Registernummer 027-006. AWMF, Düsseldorf. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-006L_S3_Harnstoffzyklusstoerungen_Diagnostik_Therapie_2012-07.pdf. Zugegriffen: 30.11.2013
2. Gramer G, Hoffmann GF, Kölker S (2013) Metabolische Notfalltherapie. Monatsschr Kinderheilkd 161:645–660
3. Butterworth RF (1998) Effects of hyperammonaemia on brain function. J Inherit Metab Dis [Suppl 1] 21:6–20
4. Felipe V, Butterworth RF (2002) Mitochondrial dysfunction in acute hyperammonemia. Neurochem Int 40:487–491
5. Felipe V, Butterworth RF (2002) Neurobiology of ammonia. Prog Neurobiol 67:259–279
6. Lichter-Konecki U (2008) Profiling of astrocyte properties in the hyperammonemic brain: shedding new light on the pathophysiology of the brain damage in hyperammonaemia. J Inherit Metab Dis 31:492–502
7. Bachmann C (2003) Long-term outcome of patients with urea cycle disorders and the question of neonatal screening. Eur J Pediatr [Suppl 1] 162:S29–S33
8. Kido J, Nakamura K, Mitsubuchi H et al (2012) Long-term outcome and intervention of urea cycle disorders in Japan. J Inherit Metab Dis 35:777–785
9. Msall M, Batshaw ML, Suss R et al (1984) Neurologic outcome in children with inborn errors of urea synthesis. Outcome of urea-cycle enzymopathies. N Engl J Med 310:1500–1505
10. Nassogne MC, Heron B, Touati G et al (2005) Urea cycle defects: management and outcome. J Inherit Metab Dis 28:407–414
11. Häussinger D, Görg B, Reinehr R et al (2005) Protein tyrosine nitration in hyperammonemia and hepatic encephalopathy. Metab Brain Dis 20:285–294
12. Rose CF (2012) Ammonia-lowering strategies for the treatment of hepatic encephalopathy. Clin Pharmacol Ther 92:321–331
13. Häussinger D (1990) Nitrogen metabolism in liver: structural and functional organization and physiological relevance. Biochem J 267:281–290
14. Häberle J (2013) Clinical and biochemical aspects of primary and secondary hyperammonemic disorders. Arch Biochem Biophys 536:101–108
15. Summar ML, Koelker S, Freedenberg D et al (2013) The incidence of urea cycle disorders. Mol Genet Metab 110:179–180
16. Leonard JV, Morris AA (2002) Urea cycle disorders. Semin Neonatol 7:27–35
17. Barsotti RJ (2001) Measurement of ammonia in blood. J Pediatr 138:S11–S20
18. Häberle J, Boddaert N, Burlina A et al (2012) Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. Orphanet J Rare Dis 7:32
19. Bachmann C (2003) Outcome and survival of 88 patients with urea cycle disorders: a retrospective evaluation. Eur J Pediatr 162:410–416
20. Vergano SA, Crossette JM, Cusick FC et al (2013) Improving surveillance for hyperammonemia in the newborn. Mol Genet Metab 110:102–105
21. Braissant O, McLin VA, Cudalbu C (2013) Ammonia toxicity to the brain. J Inherit Metab Dis 36:595–612

CME-Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Teilnahme nur online unter: springermedizin.de/eAkademie
- Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- Es ist immer nur eine Antwort möglich.

? Welcher Wirkstoff wird *nicht* zur Behandlung einer Hyperammonämie verwendet?

- ☐ Natriumbenzoat
- ☐ L-Arginin
- ☐ Carbamylglutamat
- ☐ Tetrahydrobiopterin
- ☐ Natriumphenylbutyrat

? Welche Dosierung von Glukose wählen Sie bei akuter Hyperammonämie eines Neugeborenen?

- ☐ 2–3 mg/kgKG/min
- ☐ 5–6 mg/kgKG/min
- ☐ 8–9 mg/kgKG/min
- ☐ 10–12 mg/kgKG/min
- ☐ 14–15 mg/kgKG/min

? Welches Vorgehen empfehlen Sie bei neu entdeckter Hyperammonämie (Ammoniak 450 $\mu\text{mol/l}$) eines enzephalopathischen 2-jährigen Kindes?

- ☐ Kontrolle der Ammoniakmessung vor Einleitung weiterer Maßnahmen
- ☐ Anlage einer hochdosierten Glukoseinfusion und Kontrolle des Ammoniakwerts nach maximal 2 h
- ☐ Kontaktaufnahme mit einem Stoffwechselzentrum zur Besprechung der notwendigen Medikamentengaben und weitere Beobachtung des Verlaufs
- ☐ Sicherstellung von Plasma und Urinproben für weitergehende Untersuchungen sowie Beginn einer hochdosierten enteralen Energiezufuhr
- ☐ Beginn einer hochdosierten Glukoseinfusion sowie Kontaktaufnahme mit einem Stoffwechselzentrum zur Organisation der Verlegung zur extrakorporalen Entgiftung

? An welche Ursache brauchen Sie bei einem 14-jährigen Mädchen mit hyperammonämischem Koma *nicht* zu denken?

- ☐ Organoazidopathien
- ☐ Akutes Leberversagen
- ☐ Akutes Nierenversagen
- ☐ Harnstoffzyklusdefekte
- ☐ Fettsäureoxidationsdefekte

? Welche Situation stellt ein Risiko für die Manifestation einer Hyperammonämie dar?

- ☐ Schwangerschaft
- ☐ Impfungen
- ☐ Wochenbett
- ☐ Fettinfusionen
- ☐ Reisen mit großer Zeitverschiebung

? Welche weitere Untersuchung veranlassen Sie *nicht* bei Nachweis einer Hyperammonämie?

- ☐ Entblindung des Neugeborenen-screensings
- ☐ Ketonkörper im Plasma
- ☐ Aminosäuren im Plasma
- ☐ Organische Säuren im Urin
- ☐ Acylkarnitine im Blut

? Was ist die Hauptfunktion des Harnstoffzyklus?

- ☐ Proteolyse von Ammoniak und Ausscheidung über die Nieren
- ☐ Herstellung von Ammoniak zur Entgiftung von Stickstoffmolekülen
- ☐ Entgiftung von Ammoniak durch Bildung von Harnstoff
- ☐ Rezyklierung von Harnstoff zur Entgiftung weiterer Ammoniakmoleküle
- ☐ Abbau von Ammoniak zur Energiegewinnung und Entgiftung

? Durch welchen Parameter wird die Prognose bei akuter Hyperammonämie am relevantesten bestimmt?

- ☐ Dauer der erforderlichen Notfalltherapie
- ☐ Dauer und Intensität der Hyperammonämie
- ☐ Maximaler Wert des Ammoniaks
- ☐ Dauer der chronischen Hyperammonämie vor akuter Entgleisung
- ☐ Ausmaß der Stoffwechselentgleisung bei Diagnosestellung

? Welcher der folgenden Pathomechanismen spielt bei akuter Hyperammonämie eine Rolle?

- ☐ Untergang von peripheren und zentralen Neuronen
- ☐ Auslösen von Krampfanfällen durch Absenkung der Krampfschwelle
- ☐ Entwicklung eines Hirnödems durch Anschwellen von Astrozyten
- ☐ Hemmung des Harnstoffzyklus durch Metaboliten des Glukosestoffwechsels
- ☐ Endogene Vergiftung durch Anstau von Harnstoff



Für Zeitschriftenabonnenten ist die Teilnahme am e.CME kostenfrei

? Welche Aussage zur Prognose eines 2 Tage alten Neugeborenen mit Hyperammonämie ($270 \mu\text{mol/l}$) halten Sie für korrekt?

- ☐ Aufgrund des frühen Auftretens der Hyperammonämie ist von einem schweren Verlauf mit ungünstiger Prognose auszugehen.
- ☐ Bei rascher Einleitung der Therapie kann noch auf eine günstige Prognose gehofft werden.
- ☐ Sofern der Ammoniakwert nicht weiter ansteigt, handelt es sich am ehesten um eine transiente Hyperammonämie mit günstiger Prognose.
- ☐ Das Ausmaß der Hyperammonämie spricht für eine sekundäre Ursache mit günstiger Prognose.
- ☐ Beim aktuellen Ausmaß der Hyperammonämie ist noch nicht von relevanten zerebralen Veränderungen, etwa einem Hirn-ödem, auszugehen.

Diese zertifizierte Fortbildung ist 12 Monate auf springermedizin.de/eAkademie verfügbar. Dort erfahren Sie auch den genauen Teilnahme-schluss. Nach Ablauf des Zertifizierungszeitraums können Sie diese Fortbildung und den Fragebogen weitere 24 Monate nutzen.



Der CME-Punkte Countdown läuft!

Stichtag
30.6.2014

Sammeln Sie jetzt CME-Punkte in der e.Akademie von Springer Medizin und füllen Sie Ihr Punktekonto auf.

Sie kennen die e.Akademie noch nicht?

Die e.Akademie ist ein Modul von e.Med, dem Zugang zu allen digitalen Inhalten von Springer Medizin.

Testen Sie e.Med unverbindlich und kostenlos – am besten heute noch: springermedizin.de/eMed

